

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08040896 A

(43) Date of publication of application: 13 . 02 . 96

(51) Int. Cl

A61K 31/40  
A61K 31/40  
A61K 9/06  
A61K 9/70  
// C07D207/16

(21) Application number: 06183354

(22) Date of filing: 04 . 08 , 94

(71) Applicant: TEISAN SEIYAKU KK

(72) Inventor: TACHIMORI MOTOFUSA  
HIDAKA NAGAFUMI

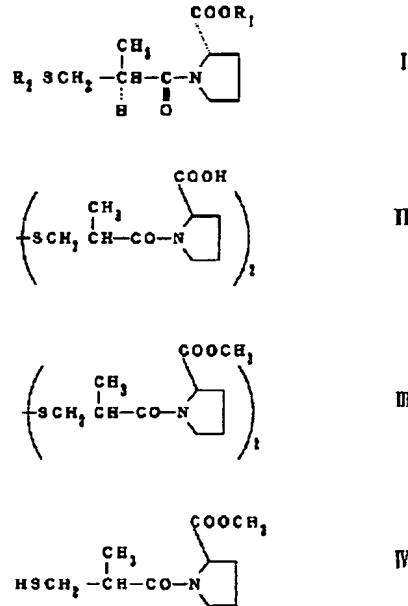
(54) MEDICAL PREPARATION COMPOSED OF  
CAPTOPRIL ANALOGUE

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a new antihypertensive agent composed of a base containing a specified captopril analogue, exhibiting a more excellent percutaneous absorption than captopril itself, relatively low in side effect and excellent in safety.

CONSTITUTION: This preparation is composed of a base containing a captopril analogue of formula I ( $R_1$  is a 1 to 4C alkyl;  $R_2$  is H or a 2 to 4C acyl) preferably in an amount of about 5 to 50wt%. For example, captopril methyl ester of formula II can be synthesized, e.g. by adding methanol, dichloromethane and N,N-dimethylformamide to the captopril disulfide compound of formula III, adding dropwise and reacting thionyl chloride with the resultant solution in an atmosphere of nitrogen to obtain the ester compound of formula IV and further reacting tributylphosphine therewith in a solvent composed of acetonitrile and methanol.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-40896

(43)公開日 平成8年(1996)2月13日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 61 K 31/40  
9/06  
9/70  
// C 07 D 207/16

識別記号 ABU  
AEQ  
S  
3 4 1

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平6-183354

(22)出願日 平成6年(1994)8月4日

(71)出願人 000215844

帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72)発明者 日月 台房

東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番5号 帝三  
製薬株式会社内

(72)発明者 日高 修文

東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番5号 帝三  
製薬株式会社内

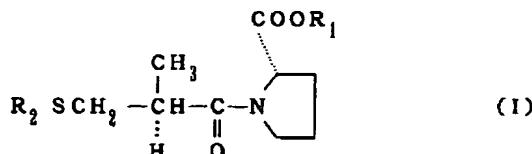
(74)代理人 弁理士 前田 純博

(54)【発明の名称】 カプトプリル類似体からなる医薬製剤

(57)【要約】

【目的】 血圧降下作用に優れたカプトプリル類似体を含  
有する経皮吸収製剤を提供する。

【構成】 一般式 (I)

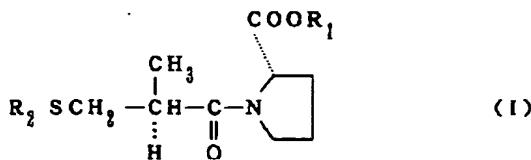


(式中、R<sub>1</sub>は炭素数1～4のアルキル基を示し、R<sub>2</sub>  
は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。) で表  
されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮  
吸収製剤。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

## 【化1】



(式中、R<sub>1</sub>は炭素数1～4のアルキル基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。)で表されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮吸収製剤。

【請求項2】 経皮吸収製剤が基剤としての粘着基剤と支持体とからなる貼付剤である請求項1に記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 該カプトプリル類似体の該基剤中における含有量が約5～50重量%であって、該カプトプリル類似体の1製剤中の含有量が約10～60mgである請求項2記載の経皮吸収製剤。

【請求項4】 R<sub>1</sub>がエチル基で、R<sub>2</sub>が水素原子である請求項1～3項のいずれか1項に記載の経皮吸収製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、安全性の高い新規なる血圧降下剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 高血圧は、重大な成人病の1つである。かかる高血圧を治療する薬としては、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、中枢神経抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などが症状に応じて使い分けられたり、併用されたりしている。

【0003】 これらの薬物のほとんどは経口剤であり、最近では消化管内での溶出を制御することにより持続時間を持たせた薬剤もみられるが、効果の持続時間はほとんどが12時間以内である。

【0004】 薬物による血圧の降下においては、多くの場合薬物血中濃度と血圧低下の間にはほぼ比例関係が認められるが、経口で薬物を投与した場合、薬物の血中濃度は投与後1～5時間に最大血中濃度となり、以降ほぼ指數的に低下し、8～12時間後には最大血中濃度の半分近くとなるのが普通である。

【0005】 したがって、必要な血圧低下を得るために必要十分な最適な範囲の血中濃度を維持することは実際には難しく、平均的にみて有効な血中濃度を維持する治療方法が臨床での試験により確立されるのが現状である。しかし、投与後の初期にあらわれる必要以上の薬物濃度のために、立ちくらみ等の副作用を伴うことが多い。

【0006】 かかる問題に対処するために、血中濃度を一定に保つのに有効な方法として経皮投与が注目さ

れている。冠血管拡張剤のニトログリセリンや硝酸イソルビドにおいては、経皮吸収製剤が着実に経口剤にとって代わりつつある。

【0007】 かかるニトログリセリンや硝酸イソルビドは非常に経皮吸収され易いため、薬物の代謝も大きいが、結果的に経皮吸収に適していると考えられる。

【0008】 しかし、一般的に血圧降下剤は、経皮吸収性が悪く、たとえ製剤化しても、結果として必要とする貼付面積が大きくなり、皮膚刺激等の副作用が大きくなるため経口剤に比較して臨床的有用性が高くならない等の問題がある。

【0009】 かかる事情から、経皮吸収性の良好な血圧降下剤が望まれている。かかる経皮吸収の降圧剤の研究の主力は、従来、経口剤、注射剤として使用されている薬物をそのまま用い、製剤的に経皮吸収性を高めるための工夫や、経皮吸収促進剤の開発が中心となっている。

【0010】 一方で、薬効の確立された薬剤を化学的に修飾して、もともとの薬効を維持させた上で経皮吸収に適した薬剤にしようとする、いわゆるプロドラッグ化の考えも提案されているが、まだ緒についたばかりであり、試行錯誤の段階である。

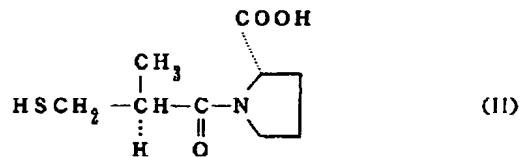
## 【0011】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、高血圧用薬剤の中で比較的副作用の少ないものとして近年注目されてきているアンジオテンシン変換酵素阻害剤、特にその代表的薬物であるカプトプリルに注目し、その類似体について鋭意検討した。

【0012】 カプトプリルは、以下の一般式(II)

## 【0013】

## 【化2】



【0014】 を有する化合物であり、融点103～104℃の固体である。

【0015】 カプトプリル類似体が経皮吸収に適したものであるためには、(1)類似体は、カプトプリルそのものより経皮吸収性が優れていること、(2)類似体は、カプトプリルに相当する薬効を維持していることが望ましく、その他にも類似体の安定性は十分であることが望ましい。

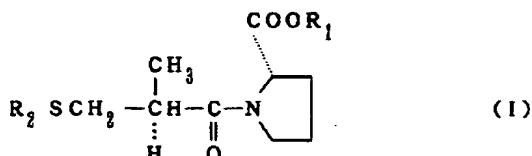
【0016】 カプトプリルを化学的に修飾するとき、修飾できる部位及び修飾する反応基はほとんど無限に考えられる。そして、現在の経皮吸収理論の実情からは、どのように化学修飾すれば本発明の目的を達成できるかを予測することは非常に困難である。

【0017】 本発明者らは、多くの検討の中からカプトプリルを一般式(I)で表される化合物とすることが好

まいことを見出した。

[0018]

[化3]



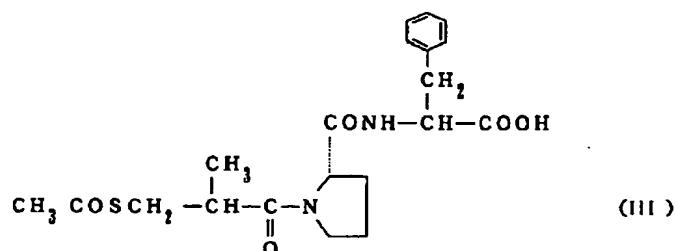
【0019】(式中、R<sub>1</sub>は炭素数1～4のアルキル基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。)

\* カプトプリルについては、従来から経口剤としても持続性を高めたり、副作用を軽減するためにプロドラッグ化の検討がなされており、そのうちのいくつかは製剤として市販されている。それらの検討は式 (I) の  $R_1$  を水素以外の反応基で置換したものであったり、持続性をもたせるために  $R_1$  を他の置換基でおきかえたものであり、その代表的なものは式 (III) で示されるアセラブリルである。

[0020]

#### 【化4】

\*



【0021】しかし、アセラブリルはカプトブリルよりも経皮吸収には困難であった。

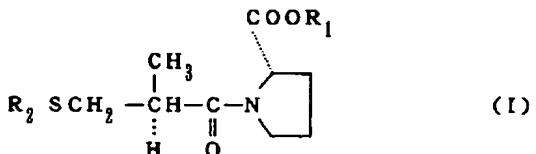
【0022】そこで、本発明者らは各種の誘導体を評価した結果に基づきプロリン骨格に着目し、その $-COO-$ H基のエステル置換体 $-COOR_1$ を合成し、その経皮吸収性及び薬理について調査した結果、 $R_1$ としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基を用いたとき、特に経皮吸収性が母体であるカプトプリルより大きくなること、またこれらの置換体がカプトプリルと同様の薬理作用を示すことを見い出した。これらのエステル体の特徴は、母体であるカプトプリルが固体であるのに対し、室温で液体であることである。

【0023】R<sub>1</sub>をエステル化した経皮吸収の効果は、式(I)のR<sub>2</sub>が水素原子以外のアシル基である場合も確認された。

【0024】すなわち本発明は、一般式 (1)

[0025]

【化5】



【0026】(式中、R<sub>1</sub>は炭素数1～4のアルキル基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。)で表されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮吸収剤である。

【0027】本発明の式(1)で表されるカプトブリル類似体において、R<sub>1</sub>は炭素数1～4のアルキル基を表し、そのようなアルキル基としては具体的にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチ

ル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等を挙げることができる。これらのなかでもエチル基を好ましいものとして挙げることができる。

【0028】またR<sub>2</sub>は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示し、そのようなアシル基としてはアセチル基、プロピオニル基、(n-, i-)ブチリル基等を挙げができるが、これらのなかでもR<sub>2</sub>としては水素原子又はアセチル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

【0029】  $R_1$  と  $R_2$  の好ましい組み合せとしては、  
30  $R_1$  がエチル基で  $R_2$  が水素原子又はアセチル基である  
場合、なかでも  $R_1$  がエチル基で  $R_2$  が水素原子である  
場合がより好ましい。

【0030】本発明のカプトプリルエステル誘導体を製造する方法としては、カプトプリルをエステル化する方法、あるいはプロリンの該エステルをアシル化する方法などがある。

【0031】カプトプリルをエステル化する方法は、通常の化学的手段を用いることができる。例えば、必要に応じ、例えばカプトプリルのジスルフィド体等のSH基の保護されたカプトプリルを、目的のエステルのアルコール中で塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの結合剤とともに反応させた後、必要に応じSH基の脱保護することにより目的のエステルを製造することができる。

【0032】また、L-プロリンの該エステルをアシル化する方法は、通常のアミノ酸エステルのアシル化で用いられる化学的手段を用いることができる。例えば、必要に応じSH基の保護された〔2S〕-3-メルカプト-2-メチル-プロピオン酸またはそのカルボキシル基における反応性誘導体とL-プロリンエステルを反応後、必要に応じSH基の脱保護することにより製造する。

ことができる。

【0033】本発明の効果はプロリン構造の $-COOH$ 基をメチル、エチル、プロピル基、ブチル基でエステル化することにより得られるのであり、母体のカプトブリルにその性質に本質的に影響しない範囲で、その一部に置換基を導入することにより化学修飾しても得られるであろう。

【0034】本発明の経皮吸収剤とは例えば貼付剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション等の液剤等の経皮吸収製剤をいう。特に、本発明のカプトブリル類似体は、高血圧薬として副作用を少なくして、長時間安定して用いることにより従来の経口剤に比較してメリットを発揮できるのであるが、この目的に最も適する剤型は貼付剤であるためこれら経皮吸収製剤のうちでも貼付剤が好ましい。

【0035】このような貼付剤としては従来公知の粘着基剤と支持体とからなるものが挙げられ、本発明のカプトブリル類似体を粘着剤中に含有させ、支持体をとりつけて所定の大きさに裁断することによって得られる。

【0036】本発明のカプトブリル類似体とともに用いる粘着剤としては、公知のアクリル系粘着剤、シリコーン系粘着剤、ゴム系粘着剤等が挙げられるが、これらの粘着剤は単独で用いてもよく、あるいは混合して用いてもよい。また、本発明のカプトブリル類似体を含有する異なる粘着剤を積層して用いることもできる。なかでもアクリル系粘着剤が薬物との親和性が高く、また経皮吸収性も良好であり、好ましい。

【0037】支持体としては、ポリエチレンやポリプロピレンのようなポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレートやポリエチレンナフテートのようなポリエステル、ナイロン66やナイロン6のようなポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体等からなるフィルムを用いることができる。これらのフィルムは、単体で用いてもよく、複合したり、また積層して用いてもよい。

【0038】本発明において、カプトブリル類似体は基剤中に任意の量を含有せしめられるが、好ましくは約5～50重量含有させることができるが、例えば貼付剤とする場合には、粘着剤中での好ましい範囲は粘着剤に対して約5～50重量%である。特に好ましくは約7～4\*

\* 0重量%である。また、本発明のカプトブリル類似体はヒト用貼付剤とするとき、製剤1枚当りの薬物量としては約3～100mgとするのが好ましい。特に好ましい含量は約10～60mgである。

【0039】また、本発明の経皮吸収製剤のうち、軟膏剤、液剤等は、それぞれ従来公知の賦形剤等を用いて目的とする軟膏剤、液剤等を得ることができる。

【0040】本発明の経皮吸収製剤には公知の経皮吸収促進剤、安定剤、溶解補助剤、充填剤、着色剤、皮膚刺激防止剤等を併用することができる。

#### 【0041】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例中、「%」は「重量%」を示す。

#### 【0042】【実施例1】 (1) カプトブリルメチルエステル

(A) カプトブリルジスルフィド体2.18g(5ミリモル)にメタノール25ml、ジクロロメタン10ml及びN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加えた液をかき混ぜながら、塩化チオニル3mlを窒素ガス雰囲気下15分間にわたり滴下し、その後20分間かき混ぜた。減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル3.5ml及びメタノール10mlを加えて溶かし、1N塩酸5ml及びトリプチルホスフィン2.9gを加え、4時間かき混ぜた。減圧濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶かし、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オイル状のカプトブリルメチルエステルを1.96g(収率82%)得た。

#### 【0043】カプトブリルメチルエステルの物性値

30 TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)) : Rf = 0.23

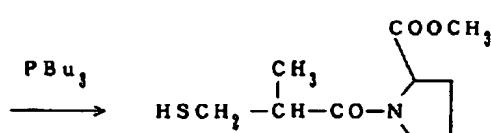
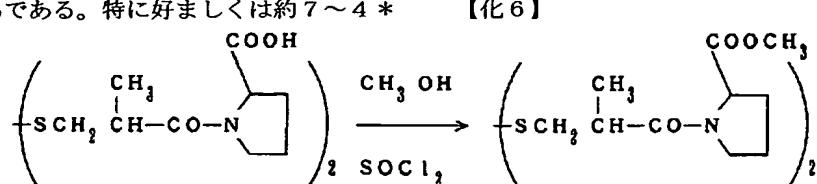
IR(液膜) : 2550cm<sup>-1</sup>(-SH)、1742cm<sup>-1</sup>(エステルC=O)、1639cm<sup>-1</sup>(アミドC=O)

NMR(270MHz、CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.52(1H, C(1)-H)、δ 3.72(3H, -OCH<sub>3</sub>)、δ 1.22(3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CO)

反応経路は以下の通りであった。

#### 【0044】

#### 【化6】



【0045】(B) (A) で得たカプトプリルのメチルエステルを3.5μのポリエチレンテレフタレートからなる支持体をとりつけたアクリル酸2-エチルヘキシル90%、メチルメタアクリル酸7%、アクリル酸3%からなるアクリル系粘着基剤中に、カプトプリル換算5% (メチルエステルの場合5.34%) を含有させた粘着層の厚みが40μmであり、面積30cm<sup>2</sup>の貼付剤を得た。

【0046】(C) (B) で得た貼付剤を平均体重340g (n=4) の除毛した雄SHRラットの背部に貼付し、貼付24時間での薬物経皮吸収量及び貼付時の血圧の変動を調べた。薬物の経皮吸収量は貼付前後の薬物量から計算して求めた。血圧の変動は夏目製作所製の尾動脈圧測定装置により求めた。結果を表1及び図1に示した。

【0047】[実施例2] (2) カプトプリルエチルエステル

(A) メタノールの代わりにエタノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルエチルエステルを2.04g (收率83%) 得た。

【0048】カプトプリルエチルエステルの物性値

TLC (キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)) : R<sub>f</sub> = 0.30

IR (液膜) : 2550cm<sup>-1</sup> (-SH)、1740cm<sup>-1</sup> (エステルC=O)、1638cm<sup>-1</sup> (アミドC=O)

NMR (270MHz、CDC1<sub>3</sub>) : δ 4.53 (1H, C(1)-H)、δ 4.17 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、δ 1.26 (3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、δ 1.22 (3H, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-)

(B) このエチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0049】[実施例3] (3) カプトプリルイソプロピルエステル

(A) メタノールの代わりに2-プロパノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルイソプロピルエステルを2.18g (收率84%) 得た。

【0050】カプトプリルイソプロピルエステルの物性値

TLC (キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)) : R<sub>f</sub> = 0.35

IR (液膜) : 2550cm<sup>-1</sup> (-SH)、1737cm<sup>-1</sup> (エステルC=O)、1637cm<sup>-1</sup> (アミドC=O)

NMR (270MHz、CDC1<sub>3</sub>) : δ 5.03 (1H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、δ 4.50 (1H, C(1)-H)、δ 1.22 (6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、δ 1.22 (3H, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-)

(B) このイソプロピルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0051】[実施例4] (4) カプトプリルブチル\*

\*エステル

(A) メタノールの代わりに1-ブタノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルブチルエステルを2.22g (收率81%) 得た。

【0052】カプトプリルブチルエステルの物性値

TLC (キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)) : R<sub>f</sub> = 0.39

IR (液膜) : 2550cm<sup>-1</sup> (-SH)、1740cm<sup>-1</sup> (エステルC=O)、1637cm<sup>-1</sup> (アミドC=O)

10 NMR (270MHz、CDC1<sub>3</sub>) : δ 4.55 (1H, C(1)-H)、δ 4.12 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、δ 1.59 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、δ 1.37 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、δ 1.22 (3H, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)-CO-)、δ 0.92 (3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

(B) このブチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0053】[比較例1] カプトプリル

実施例1でカプトプリルメチルエステルの代わりにカプトプリル(SIGMA製) 1.0gを用い、同様にしてカプトプリル含有貼付剤を得た。このカプトプリルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0054】[比較例2] (1) カプトプリルヘキシルエステル

(A) メタノールの代わりに1-ヘキサンオールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルヘキシルエステル2.35g (收率78%)を得た。

【0055】カプトプリルヘキシルエステルの物性値

TLC (キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(2:1)) : R<sub>f</sub> = 0.27

IR (液膜) : 2550cm<sup>-1</sup> (-SH)、1739cm<sup>-1</sup> (エステルC=O)、1637cm<sup>-1</sup> (アミドC=O)

(B) このヘキシルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0056】[比較例3] (2) カプトプリルオクチルエステル

(A) メタノールの代わりに1-オクチノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルオクチルエステル2.44g (收率74%)を得た。

【0057】カプトプリルオクチルエステルの物性値

TLC (キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(2:1)) : R<sub>f</sub> = 0.30

IR (液膜) : 2550cm<sup>-1</sup> (-SH)、1738cm<sup>-1</sup> (エステルC=O)、1638cm<sup>-1</sup> (アミドC=O)

(B) このオクチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0058】

【表1】

## カブトブリル導体の合成及びヘアレスラットにおける経皮吸収量

(n = 4 平均)

No.	カブトブリル類似体	経皮吸収量 (カブトブリル換算) (mg/24 hours/cm <sup>2</sup> )
実施例 1	カブトブリルメチルエステル	0.45
" 2	カブトブリルエチルエステル	0.46
" 3	カブトブリル-n-プロピルエステル	0.42
" 4	カブトブリル-n-ブチルエステル	0.38
比較例 1	カブトブリル	0.33
" 2	カブトブリル-n-ヘキシリエステル	0.30
" 3	カブトブリル-n-オクチルエステル	0.12

【0059】表1から本発明の貼付剤ではカプトプリル(比較例)に比べると約15%~40%もの経皮吸収量の増加が認められることが判る。なお、実施例1~4のカプトプリルメチルエステルヘプチルエステルにおいて、R<sub>2</sub>がアセチル基である場合のカプトリル類似体を有効成分とする貼付剤を実施例1と同様にして得てこれ\*20

\* らの貼付剤の経皮吸収量を測定した結果、実施例4の貼付剤に少し劣る程度の経皮吸収量が得られた。

【0060】 [実施例5] 軟膏剤の製造

次の処方でカプトプリルエチルエステルの2%軟膏剤を製造した。

有効成分とする貼付剤を実施例1と同様にして得てこれ\*20

## 处方

カプトプリルエチルエステル	2	%
マクロゴール 400	60.	8%
マクロゴール 4000	30	%
マクロゴール 20000	7	%
ジブチルヒドロキシトルエン	0.	2%

### 〔実施例6〕 クリーム剤の製造

※剤を製造した。

次の処方でカプトプリルエチルエステルの1%クリーム※

## 处方

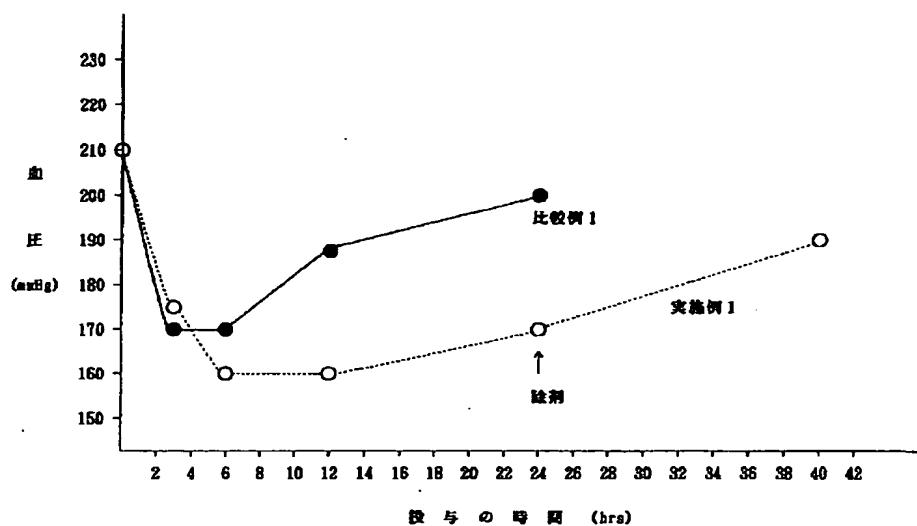
カプトプリルエチルエステル	1	%
プロピレングリコール	6	%
フタル酸ジブチル	1.9	%
ステアリン酸	5	%
モノステアリン酸グリセリン	5	%
モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン	3.8	%
モノステアリン酸ソルビタン	1.2	%
メチルパラベン	0.06%	
プロピルパラベン	0.03%	
エデト酸ナトリウム	0.03%	
ジブチルヒドロキシトルエン	0.1	%
精製水	57.78%	

### 【図面の簡単な説明】

★ リルを含有する貼付剤をラットに貼付した場合の血圧変化

【図1】

## カブトブリル緩慢体貼付剤貼付後の血圧変動



(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07330627 A**

(43) Date of publication of application: **19 . 12 . 95**

(51) Int. Cl

**A61K 45/00**  
**A61K 9/107**  
**A61K 9/70**  
**A61K 9/70**  
**A61K 9/70**  
**A61K 9/70**  
**A61K 31/00**

(21) Application number: **06120152**

(22) Date of filing: **01 . 06 . 94**

(71) Applicant: **SANWA KAGAKU KENKYUSHO  
CO LTD**

(72) Inventor: **TAKAGI YASUYOSHI  
GOTO YOSHITO  
SATO MAKOTO**

**(54) PERCUTANEOUSLY ABSORBED  
ANTIHYPERTENSIVE AGENT CAPABLE OF  
CONTROLLING RELEASE INITIATION TIME**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide a percutaneously absorbed antihypertensive agent capable of controlling its medicine release initiation time and sustainedly supplying the medicine at a constant rate after the initiation of releasing.

**CONSTITUTION:** This percutaneously absorbed antihypertensive preparation contains as indispensable ingredients (A) a medicine, preferably a dihydropyridine-based calcium antagonist (e.g. nicaldipine hydrochloride) or an angiotensin I converting enzyme inhibitor (e.g. captopril), (B) a

hydrophilic substance, e.g. a 1-4C alcohol or a 2-40C polyhydric alcohol having 2 or more hydroxyl groups, (C) a lipophilic substance, e.g. a 10-20C unsaturated fatty acid or a 10-20C aliphatic alcohol and (D) a water absorbing substance, e.g. a polymer such as a crosslinked type acrylic acid polymer, or an inorganic filler such as a magnesium aluminate metasilicate. The blended amounts of each ingredient are 70-95wt.% ingredient B (10-100 fold the weight of A), 0.1-10wt.% ingredient C (0.01-10 fold the weight of A) and 0.1-10wt.% ingredient D, and (100:0.1)-(100:10) weight ratio of the ingredients B:C. The excessive hypotension during the night and the elevation of blood pressure before rising in early morning can be prevented by pasting this preparation before sleeping.

**COPYRIGHT:** (C)1995,JPO